



# AUSLEGESCHRIFT

## 1 172 267

Nummer: 1 172 267  
 Aktenzeichen: L 42988 IV d / 12 p  
 Anmeldetag: 18. September 1962  
 Auslegungstag: 18. Juni 1964

### 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des bis-guajakolsulfonsauren Salzes des Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläthers, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise 1 Mol Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläther mit 2 Mol Guajakolsulfonsäure in Gegenwart von Wasser umsetzt. Die Guajakolsulfonsäure wird aus ihrem handelsüblichen Kaliumsalz dadurch erhalten, daß man eine wäßrige Lösung desselben durch eine Kationenaustauschkolonne führt.

Das verfahrensgemäß hergestellte, weiße, kristalline Salz ist schwach hygroskopisch und gut löslich in Wasser. Es ist in der Kälte wenig, dagegen in der Wärme in Isopropylalkohol löslich; es ist unlöslich in Äther.

Das bis-guajakolsulfonsaure Salz des Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläthers ist wenig toxisch. Die 50%ige tödliche Dosis (DL 50%) desselben, die nach Kaerber und Behrens durch intravenöse Injektion bei weißen Mäusen (Injektion während einer Minute) bestimmt wird, beträgt 410 mg/kg. Die Giftigkeit des Verfahrensproduktes ist somit wesentlich geringer als die des bis-phosphorsauren und des phenylessigsauren Salzes des Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläthers, bei denen die DL 50% 290 und 265 mg/kg (weiße Maus) beträgt.

Es weist einerseits die hustenstillenden Eigenschaften des Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläthers, andererseits die Eigenschaften der Guajakolsulfonsäure, vor allem die schleimlösenden Eigenschaften derselben auf, so daß es zur Behandlung des Hustens vorzüglich geeignet ist.

Außerdem weist es alle Vorteile des Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläthers gegenüber dem Codein auf, vor allen Dingen eine schwächere Toxizität, Abwesenheit von Verstopfungswirkungen und allgemeinen sedativen Einwirkungen.

Es kann insbesondere in Form von Sirup, Tabletten oder Suppositorien verabreicht werden.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

### Verfahren zur Herstellung des bis-guajakol-sulfonsauren Salzes des Morphin- $\beta$ -morpholyl-äthyläthers

#### Anmelder:

Les Laboratoires Dausse S. A., Paris

#### Vertreter:

Dr. W. Beil, A. Hoepfner und Dr. H. J. Wolff,  
 Rechtsanwälte,  
 Frankfurt/M.- Höchst, Antoniterstr. 36

#### Beanspruchte Priorität:

Frankreich vom 19. September 1961 (873 619) --

### 2

#### Beispiel

Zu 85 ccm einer wäßrigen Guajakolsulfonsäurelösung mit einem Gehalt von 1,33 g Säure werden 1,35 g Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläther zugegeben. Es wird abfiltriert, das im Filtrat befindliche Wasser wird im Wasserbad unter Vakuum entfernt und das erhaltene bis-guajakolsulfonsaure Salz des Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläthers wird unter Vakuum getrocknet. Man erhält 2,7 g (Ausbeute: 100%). Fp. 90°C.

#### Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung des bis-guajakol-sulfonsauren Salzes des Morphin- $\beta$ -morpholyl-äthyläthers, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise 1 Mol Morphin- $\beta$ -morpholyläthyläther mit 2 Mol Guajakolsulfonsäure in Gegenwart von Wasser umsetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Britische Patentschrift Nr. 680 952.